general - oxazolidinone

ID	*bib*	*abstract*
1	Preparation of N-protected aspartame derivatives. Yang, Guishu; Li, Yan; Chen, Zhiyong; Yu, Zhizhou; Bi, Aiqiao; Jiang, Yaozhong. (Chengdu Inst. of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Peop. Rep. China). Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (1998), 15 pp. CODEN: CNXXEV CN 1174844 A 19980304 Patent written in Chinese. Application: CN 96-11768 19960828. CAN 132:64528 AN 2000:43902 CAPLUS	The process comprises cyclizing L-aspartic acid with acylating agent and active carbonyl compd. in the presence of acetic acid and acetic anhydride at 30-100° for 6-30 h, and pptg. with halohydrocarbon to obtain 2-substituted-3-acyl-5-oxo-4-oxazolidineacetic acid, and allowing to react with L-phenylalanine Me ester or its salt in solvent in the presence of base at 20-100° for 4-30 h. The acylating agent is selected from formic acid, and acetic anhydride; the carbonyl compd. from Cl3CCHO, Br3CCHO, CCl3COCCl3, and CF3COCF3; the solvent from acetate (ester), Et2O, THF, and dioxane; and the base from carboxylate of alkali metal or alk. earth metal, and tertiary amine.
106	Preparation of aspartylphenylalanine alkyl esters from 5-oxo-4-oxazolideneacetates and phenylalanine esters. Ascher, Gerd; Ludescher, Hans. (Biochemie Gesellschaft m.b.H., Austria). Austrian (1992), 4 pp. CODEN: AUXXAK AT 394854 B 19920710 Patent written in German. Application: AT 86-1597 19860612. CAN 117:251789 AN 1992:651789 CAPLUS	Aspartylphenylalanine lower alkyl esters were prepd. by reaction of oxazolidone I (R1 = H, Me3Si) with a phenylalanine lower alkyl ester followed by deprotection. Thus, I (R1 = H) (prepn. given) and H-Phe-OMe.HCl were stirred 8 h with EtN(CHMe2)2 in CH2Cl2 to give N-formylaspartame, which was stirred with HCl in MeOH to give aspartame.
115	Preparation of a-L-aspartyl-L-phenylalanine esters as low-calorie sweeteners. Higuchi, Chojiro; Kato, Toshio; Ora, Takeshi; Ajioka, Masanobu; Yamaguchi, Teruhiro; Yamashita, Hiroyuki. (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1991), 5 pp. CODEN: JKXXAF JP 03255093 A2 19911113 Heisei. Patent written in Japanese. Application: JP 90-47283 19900301. CAN 116:129626 AN 1992:129626 CAPLUS	The title esters HO2CCH2CH(NH2)CONHCH(CH2Ph)CO2R1 (I; R1 = C1-4 alkyl), useful as low-calorie sweeteners (no data), are prepd. by condensation of (S)-(oxazolidinyl)acetates II [R = (un)substituted benzyloxycarbonyl] and L-PhCH2CH(NH2)CO2R1 (III) and subsequent catalytic hydrogenation in the presence of NH3 or ammonium salts. A soln. of II (R = CO2CH2Ph) and III.HCl (R1 = Me) in benzene was treated dropwise with Et3N, stirred at 60° for 10 h, and the product was hydrogenated over Pd/C in aq. MeOH in the presence of NH4Cl at 40-45° for 1 h to give 90% I (R1 = Me).
133	Regiospecific reactions with w-carboxy a-amino acids. A simple synthesis of aspartame. Burger, Klaus; Rudolph, Martin. Inst. Org. Chem., Tech. Univ. Muenchen, Garching, Fed. Rep. Ger. Chem.-Ztg. (1990), 114(7-8), 249-51. CODEN: CMKZAT ISSN: 0009-2894. Journal written in German. CAN 114:24570 AN 1991:24570 CAPLUS	The cyclocondensation of HO2C(CH2)nCH(NH2)CO2H (n = 1, 2, 3) with (CF3)2CO in DMSO gave oxazolidinones I. I (n = 1) was treated with H-Phe-OMe in Et2O to give H-Asp-Phe-OMe (aspartame).

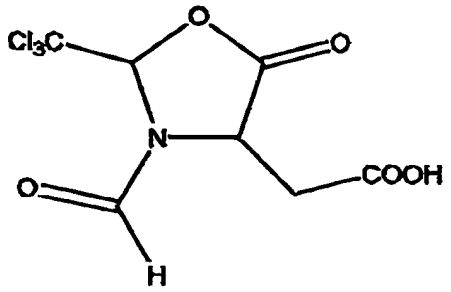
ID	bib	abstract
163		
	Process for the preparation of N-protected N-hydroxymethyl-a-aspartyl-phenylalanine HOCH2NRCH(CH2CO2H)CONHCH(CH2Ph)CO2R esters and their intermediates. Fujii, Tadashi; Yanagiuchi, Koji; Mitsunobu, Shoichi; Aoki, Shigeru; Tsuda, Makoto. (Nippon Kayaku Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1988), 6 pp. CODEN: JKXXAF JP 63139175 A2 19880610 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 86-285915 19861202. CAN 109:231546 AN 1988:631546 CAPLUS	Title compds. I (I, R = org. group reductively convertible to H; R1 = C1-4 alkyl) are prepd. by treating oxazolidinylacetic acid derivs. (II) with phenylalanine esters, then heating the resulting cryst. complexes by themselves or in solvents. Thus, a soln. of N-benzyloxycarbonylaspartic acid, paraformaldehyde, and p-MeC6H4SO3H in benzene was refluxed for 1.5 h and treated with phenylalanine Me ester at 10° for 2 h to give 82.1% III (R = CO2CH2Ph, R1 = Me) of 100% purity, which was mixed with Et3N, dissolved in benzene, and heated at 50° for 10 h to give 92 mol% I (R = CO2CH2Ph, R1 = Me). The reaction mixt. was acidified and hydrogenolyzed over Pd/C in MeOH-H2O at 40° for 4 h to give 81% aspartame.
202		
	a-Aspartylphenylalanine esters. Fujii, Tadashi; Yanagiuchi, Koji; Mitsunobu, Shoichi; Aoki, Shigeru; Tsuda, Makoto. (Nippon Kayaku Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1987), 6 pp. CODEN: JKXXAF JP 62067097 A2 19870326 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 85-204439 19850918. CAN 107:7622 AN 1987:407622 CAPLUS	The title compds., useful as sweetening agents, were prepd. by treatment of HOCH2NRCH(CH2CO2H)CO-Phe-OR1(I; R = reductively removable org. group; R1 = C1-4 alkyl) with derivs. of HONH2 or N2H4, followed by hydrogenolysis. Thus, a soln. of 20 mmol a-[3-(benzyloxycarbonyl)-5-oxazolidinyl]acetic acid and 20 mmol H-Phe-OMe.HCl in C6H6 contg. Et3N was stirred at 45° for 6 h to give I (R = PhCH2O2C, R1 = Me) which was treated with HONH2.HCl in EtOAc at 45° to give 63.2% a-(PhCH2O2C)Asp-Phe-OMe. Hydrogenolysis of this over 5% Pd/C in H2O/MeOH gave 85.0% a-Asp-Phe-OMe.
319		

ID	bib	abstract
1	a-L-Asparagyl-L-amino acid alkyl esters Nagase, Tsuneyuki; Masuko, Fujio. (Sumitomo Chemical Co., Ltd.). Japan. Kokai (1974), 5 pp. CODEN: JKXXAF JP 49035352 19740401 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 72-78560 19720804. CAN 81:121026 AN 1974:521026 CAPLUS	RNHCH(CH2CO2H)CONHCH[(CH2)nR2]CO2R1 (R = H; R1 = alkyl; R2 = Ph, cyclohexyl or alkyl, OH substituted; n = 0-5) were prepd. by condensation of the oxazolidinone deriv. (II) with H2NCH-[(CH2)nR2]CO2R1 or its salts to give I (R = e.g., PhCH2OCO), followed by redn. Thus, crude II (R = PhCH2OCO), prepd. from N-carbobenzoxy-L-aspartic acid (III), was dissolved in DMF and the soln. was stirred with L-PhCH2CH(NH2)CO2Me and Et3N 6 hr at 43° to give 63.1% I (R = PhCH2OCO, R1 = Me, R2 = Ph, n = 1), which on hydrogenation with Pd black gave 61.3% I (R = H, R1 = Me, R2 = Ph, n = 1). Similarly prepd. were I (R = H, n = 1) (R1, R2, % yield given): Me, cyclohexyl, 70.55; Et, Ph, 71.48; Me, p-HOC6H4, 69.87. (All yields were based on III). I are useful as sweetening materials.
330	L-Aspartyl-L-phenylalanine methyl ester. Miyoshi, Munetsugu; Kanno, Hiroshi; Niwa, Koichi; Onishi, Takanobu. (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.). Japan. (1973), 4 pp. CODEN: JAXXAD JP 48000812 19730111 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 69-42624 19690530. CAN 78:148238 AN 1973:148238 CAPLUS	The title ester, H2NCH(CH2CO2H)CONHCH(CH2Ph)CO2Me, (I) was manufd. by treating RNHCH(CH2CO2H)CO2H [R = Me3CO2C (II), EtCMe2O2C, or PhCH2O2C] with (HCHO)x to give oxazolidinone derivs. (III) which were condensed with L- phenylalanine Me ester (IV) followed by hydrolysis. Thus, a mixt. of 23.3 g II, 6 g (HCHO)x, and 6 ml Ac2O in EtO Ac was refluxed 3 hr. To this was added 21.5 g IV. HCl at 50° and 50 ml Et3N was slowly added. After 6 hr, acidification with 3% HCl and extn. with EtOAc gave Boc-Asp-Phe-OMe (Boc = Me3CO2C) (V). Treatment of V with 15% MeOH-HCl 40 min at room temp. gave 13.9 g I.
339	Peptide synthesis. Dahlmans, Johannes J.; Boesten, Wilhelmus H. (Stamicarbon N. V.). Ger. Offen. (1971), 12 pp. CODEN: GWXXBX DE 2107902 19710902 Patent written in German. Application: DE Priority: NL 19700218. CAN 75:152088 AN 1971:552088 CAPLUS	Peptides were prepd. by condensation of a 2-thioxo-5-oxazolidinone, obtained from the corresponding tert-alkyl a-aminocarboxylate and COS and subsequent hydrolysis, and an amino acid (or peptide) in aq. medium at pH 8-12, and the N-thiocarbonyl protecting group was cleaved by changing the pH to 1-5. Thus, 2.35 g valine was dissolved in an aq. buffer of pH 12, 3.5 g 4-isobutyl-2-thioxo-5-oxazolidinone was added at -2 to 0°, the pH kept 10 min at 11.5 by 5N NaOH, and the pH adjusted to 2 with 6N HCl to give 3.3 g Leu-Val. Similarly prepd. were Phe-Leu, Val-Leu, Asp-Val, and Asp-Phe-OMe.

Marshall CHINA APPLICATION 5-5-00

Example 1

To a 250 ml round bottom flask was added 13.4 g (0.1 mole) L-aspartic acid, 11 ml (0.248 mole) 85% formic acid and 60 ml acetic anhydride (0.64 mole). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes followed by addition of 19.5 ml (0.2 mole) Cl_3CCHO and 100 ml acetic acid. The mixture was stirred and heated at 75 C for 15 hours to yield a light yellow solution. The solvents were removed at < 50 C with vacuum. The oily residue was dissolved in 30 ml dichloromethane and the solution was cooled to -10 C for crystallization. The crystals were isolated, washed with pet ether and dried. Yield Compound A 20 5 g (70.6%). M.p. 125-127 (dec.).



A

To a 100 ml 3-necked flask was loaded 11.62 g (0.04 mole) A and 40 ml THF. 7.16 g (0.04 mole) L-Phe-Me was added drop-wise at RT. After the addition, the mixture was stirred at 40 C for 12 hours. After vacuo removal of solvents, the residue was treated with 20 ml water and dilute NaOH solution until pH 9. Washed with 2x20 ml diethyl ether. The water layer was ajusted to pH 2-3 with dilute hydrochloric acid. Cooled, filtered to isolated the APM solid, which is washed with ice-water and dried. Yield: 9.92 g (77%). M.p. 132-135 C.

6.44 g (0.02 mole) the above APM was dissolved in 2 ml MeOH followed by addition of 1.8 ml concentrated hydrocloric acid. Cooled to -10 C for crystallization. Filtered and isolated the solid APM HCl salt, which is dissolved in 4 ml water and adjusted to pH 4.8 with sodium bicarbonate to precipitate the solid. The solid was isolated and dried to give APM 4.41 g (75% yield). M.p. 240-243 C.

Example 2

8.62 g (0.04 ml) L-Phe-Me.HCl , 40 ml THF and 3.28 g (0.04 mole) NaOAc were loaded to a 100 ml flask.n The mixture was stirred at RT for 15 minutes and to which was added 11.62 (0.004 mole) A synthesized according to Example 1. Stirred at 25 C for 23 hours. Worked up using a procedure similar to Example 1 to yield APM 10.26 g (79.7 %).

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07K 5/06
C07K 1/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96117685.7

[43]公开日 1998年3月4日

[11] 公开号 CN 1174844A

[22]申请日 96.8.28
[71]申请人 中国科学院成都有机化学研究所
地址 610041四川省成都市人民南路四段九号
[72]发明人 杨桂树 李 艳 陈志勇
岳智洲 宓爱巧 蒋耀忠

[74]专利代理机构 中国科学院成都专利事务所
代理人 杨俊华

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 N-保护天冬甜肽的制备方法

[57]摘要

本发明是N（N代表氨基，以下同）-保护天冬甜肽的制备方法，从L-天冬氨酸出发，一步合成N-保护的恶唑烷酮，在缩肽反应中使用醋酸酯等低毒或无毒溶剂，该方法无β-异构体生成，合成路线短，生产成本低，反应产率高，有利于工业化生产。

权 利 要 求 书

1、一种N(N代表氨基. 以下同)-保护的天冬甜肽的制备方法. 其特征在于以L-天冬氨酸. 酰化剂、活性羰基化合物为原料. 在醋酸酐、醋酸的存在下. 进行噁唑烷酮化反应. 一步合成2-取代-3-N-酰基化-5-氧-4-噁唑烷乙酸. 将此产物再于低毒或无毒的极性溶剂中与L-苯丙氨酸甲酯或其盐、碱进行接肽反应. 制得N-保护的天冬甜肽. 其中:

a、噁唑烷酮化反应中. 酰化剂为甲酸、醋酸酐. 活性羰基化合物为三氯乙醛、三溴乙醛、六氯丙酮、六氟丙酮. 其用量比为: 天冬氨酸(摩尔):酰化剂(摩尔):活性羰基化合物(摩尔):醋酸酐(摩尔):醋酸(升)= 1:1.2∽4.0:1.2∽4.0:2.5∽10.0:0.5∽2.0. 反应温度为30℃∽100℃. 反应时间为6∽30小时

b、接肽反应中溶剂为醋酸酯、乙醚、四氢呋喃、二氧六环. 用量比为L-苯丙氨酸甲酯(摩尔):2-取代-3-N-酰基化-5-氧-4-噁唑烷乙酸(摩尔):溶剂(升)= 1:1∽1.5:0.5∽3. 或L-苯丙氨酸甲酯盐(摩尔):碱(摩尔):2-取代-3-N-酰基化-5-氧-4-噁唑烷乙酸(摩尔):溶剂(升)= 1:1∽1.5:1∽1.3:0.5∽3 反应温度为20℃∽100℃, 反应时间为4∽30小时

2、根据权利要求1所述的N-保护的天冬甜肽的制备方法. 其特征在于接肽反应中的L-苯丙氨酸甲酯盐为盐酸盐、硫酸盐. 碱为碱金属或碱土金属的有机酸盐、叔胺. 如醋酸盐、三乙胺.

3、根据权利要求1所述的N-保护的天冬甜肽的制备方法. 其特征在于噁唑烷酮化反应时的最佳温度为50℃∽85℃.

4、根据权利要求1所述的N-保护的天冬甜肽的制备方法. 其特征在于甲酸的浓度可用80%∽98%

5、根据权利要求1所述的N-保护的天冬甜肽的制备方法. 其特征在于噁唑烷酮化反应时噁唑烷酮的析出试剂为卤代烷烃.

说 明 书

氨基-保护天冬甜肽的制备方法

本发明是N(N代表氨基．以下同)-保护天冬甜肽的制备方法，涉及多肽的合成方法．特别是关于二肽甜味剂的合成方法：

天冬甜肽(α-L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯)是一种具有蔗糖甜度200倍的天然型二肽甜味剂．具有甜度高、热值低、口感佳、无毒副作用等优点，广泛的应用于食品、饮料领域：

自从1969年Muzar有关该二肽合成的第一篇文献报道(J. Am. Chem. Soc,1969;91:2684)以来．已经有大量的文献报道其合成：一类是酸酐法，将L-天冬氨酸制成N-保护的天冬氨酸酐．再与L-苯丙氨酸甲酯进行接肽反应．制成N-保护的天冬甜肽，然后脱除保护基而得天冬甜肽．如US 5,334,746；US 4,684,745；JP 56-75,053；EP 221．878等：其中的美国专利具有路线短的优点．但收率低．有β-异构体的产生．增加了分离、回收工序．不利于工业化生产：日本专利利用硫代羰基进行N-保护．虽然无β-异构体．但合成的天冬甜肽因含硫而具有不愉快的异味．欧洲专利用羰基进行N-保护．也无β-异构体．但因制备N-保护的天冬酸酐时需用剧毒的光气而限制了工业化生产：另一类是噁唑烷酮法．将L-天冬氨酸进行N-保护后．与醛类化合物反应制成噁唑烷酮．再经接肽反应．脱保护基而得天冬甜肽：如JP 87-164,692；JP 91-255,093：此法具有高选择性和高产率．但接肽反应是用苯．二氯甲烷等有毒溶剂．对环保和工人健康都不利，接肽产物用Pd/C还原．增加了生产成本：还有许多关于接肽中间体天冬氨酸的噁唑烷酮的研究．如Ber 95,1009-15： Khim. Geterotsikl Soedin 1978,(11) 1472-3：Synthesis 1989,542等．但这些研究存在以下缺点：1、将天

冬氨酸经N-保护后再与醛类化合物反应制备噁唑烷酮，这种两步法使步骤及辅助试剂增多，因而总收率降低，生产成本增加；2.保护基试剂价格昂贵，不易脱保护；3.接肽产物中N-羟甲基在酸性条件下不易水解脱去，

本发明的目的在于提供一种无β-异构体生成的区域选择性合成N-保护的天冬甜肽的制备方法，从L-天冬氨酸出发一步合成N-保护的噁唑烷酮，形成肽键的反应中使用低毒或无毒溶剂，并同时脱去保护基，产物收率高，生产成本低。

本发明的目的是这样实现的：以L-天冬氨酸、酰化剂、活性羰基化合物为原料，在醋酸酐、醋酸存在下，进行噁唑烷酮化反应，一步合成2-取代-3-N-酰基化-5-氧-4-噁唑烷乙酸，将此产物在低毒或无毒的极性溶剂中与L-苯丙氨酸甲酯或其盐、碱进行接肽反应，制得N-保护的天冬甜肽，其中：a、噁唑烷酮化反应中，酰化剂为甲酸或醋酸酐，活性羰基化合物为三氯乙醛、三溴乙醛、六氟丙酮、六氯丙酮，其用量比为：L-天冬氨酸(摩尔)：酰化剂(摩尔)：活性羰基化合物(摩尔)：醋酸酐(摩尔)：醋酸(升)= 1:1.2～4.0:1.2～4.0:2.5～10.0:0.5～2.0。反应温度为30℃～100℃，反应时间为6～30小时；b、接肽反应中溶剂为醋酸酯、乙醚、四氢呋喃、二氧六环，用量比为L-苯丙氨酸甲酯(摩尔)：2-取代-3-N-酰基化-5-氧-4-噁唑烷乙酸(摩尔)：溶剂(升)= 1:1～1.5:0.5～3，或L-苯丙氨酸甲酯盐(摩尔)：碱(摩尔)：2-取代-3-N-酰基化-5-氧-4-噁唑烷乙酸(摩尔)：溶剂(升)= 1:1～1.5:1～1.3:0.5～3。反应温度为20℃～100℃，反应时间为4～30小时。

其中的酰化剂用甲酸时产物N-保护基为甲酰基，可以直接使用

的甲酸浓度为80%-98%，用醋酸酐时产物N-保护基为乙酰基。活性羰基化合物用于与天冬氨酸的氨基和α-羧基形成五元杂环化合物—噁唑烷酮，并决定2-取代基的种类。醋酸酐用于脱除甲酸中水份和反应过程中产生的水，同时将甲酸转化成甲酸乙酸酐，后者是更有效的甲酰化试剂；在进行乙酰化时，则直接作为酰化剂。

醋酸作为溶剂，同时还起催化作用。反应结束后醋酸可回收再利用。

L-苯丙氨酸甲酯盐为盐酸盐、硫酸盐。

碱为碱金属或碱土金属的有机酸盐、叔胺，如醋酸盐、三乙胺等。

噁唑烷酮化反应时的最佳温度为50℃～85℃。

本发明的具体操作为将L-天冬氨酸、酰化剂、活性羰基化合物、醋酸酐、醋酸按配比在搅拌下进行噁唑烷酮化反应，反应结束后除去醋酸，加入卤代烷烃溶解，冷冻结晶，过滤，洗涤，干燥得噁唑烷酮产物，将此产物与接肽溶剂、L-苯丙氨酸甲酯或其盐按配比在搅拌下进行接肽反应，反应结束后，除去溶剂，加水洗涤，干燥得N-保护的天冬甜肽。

本发明所制备的N-保护的天冬甜肽在醇、盐酸、水的混合溶液中很容易脱去保护基而得天冬甜肽。

本发明是将现有技术中的两步法并为一步制备噁唑烷酮，区域选择性合成N-保护的天冬甜肽，无β-异构体生成，合成路线短，反应产率高，所用溶剂低毒或无毒，生产成本低，有利于工业化生产。

下面是本发明的实施例：

实施例一

在250毫升圆底烧瓶中加入13.4克(0.1摩尔)L-天冬氨酸，11毫升(0.248摩尔)85%甲酸和60毫升(0.64摩尔)乙酸酐，室温搅拌15分钟后，加入19.5毫升(0.2摩尔)三氯乙醛和100毫升乙酸，油浴加热，升温至75℃，反应15小时得一淡黄色澄明液。50℃以下减压除去溶剂，得一棕色油状液。加入30毫升二氯甲烷溶解，-10℃冷冻，析出晶体，过滤，石油醚洗涤，干燥得白色的2-三氯甲基-3-N-甲酰基-5-氧-4-噁唑烷乙酸20.5克，产率:70.6%，MP:125～127℃(分解)。

在100毫升三颈瓶中加入上述的噁唑烷酮11.62克(0.04摩尔)和40毫升四氢呋喃，机械搅拌下，室温滴加7.16克(0.04摩尔)L-苯丙氨酸甲酯，滴加完毕，40℃恒温反应12小时。减压除去溶剂，残渣加水20毫升，稀氢氧化钠溶液中和至PH9。乙醚20毫升×2洗涤，水层用稀盐酸中和至PH2-3，冷冻，过滤，冰水洗涤，干燥得白色的N-甲酰基-天冬甜肽9.92克，产率：77.0%，MP：132～135℃。

在2毫升甲醇、3.5毫升水和1.8毫升37%盐酸的混合溶剂中，加入上述的N-甲酰基-天冬甜肽6.44克(0.02摩尔)，于55℃反应1小时，-10℃下冷却析出晶体，过滤，得天冬甜肽盐酸盐。将此盐酸盐溶于4毫升水，用碳酸钠调PH值为4.8，析出固体，过滤，干燥，得天冬甜肽4.41克，产率75%，MP：240～243℃，$[\alpha]_D^{20}$=15.0(4%，甲酸)。

实施例二

在100毫升三颈瓶中加入8.62克(0.04摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐、40毫升四氢呋喃和3.28克(0.04摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟后，加入11.62克(0.04摩尔)按实施例一制的噁唑烷酮，25℃恒温反应23小时，反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽10.26克，产率：79.7%。

实施例三

在250毫升圆底烧瓶中加入13.4克(0.1摩尔)L-天冬氨酸，7毫升(0.158摩尔)85%甲酸和40毫升(0.42摩尔)乙酸酐，室温搅拌15分钟后，加入19.5毫升(0.2摩尔)三氯乙酸和60毫升乙酸，油浴加热，升温至60℃，反应24小时，反应条件、操作按实施例一得2-三氯甲基-3-N- 甲酰基-5- 氧-4- 噁唑烷乙酸16.0克，产率：55.1%。

在100毫升三颈瓶中加入40毫升乙酸乙酯和5.81克(0.02摩尔)上述的噁唑烷酮化合物，机械搅拌下，室温滴加3.58克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯，滴加完毕，25℃恒温反应23小时，直接过滤，冰水洗涤，得N-甲酰基-天冬甜肽4.60克，产率：71.4%。

实施例四

在100毫升三颈瓶中加入60毫升乙酸乙酯、12.93克(0.06摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和4.92克(0.06摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入17.45克(0.06摩尔)按实施例三制备的噁唑烷酮化合物，60℃恒温反应7小时，反应条件、操作按实施例三得N-甲

酰基-天冬甜肽14.3克，产率：74.0%。

实施例五

在250毫升圆底烧瓶中加入13.4克（0.1摩尔）L-天冬氨酸，8.5毫升（0.198摩尔）88%甲酸和50毫升（0.53摩尔）乙酸酐，室温搅拌15分钟后，加入19.5毫升（0.2摩尔）三氟乙醛和100毫升乙酸，油浴加热，升温至75℃，反应15小时反应条件、操作按实施例一得2-三氟甲基-3-N-甲酰基-5-氧-4-噁唑烷乙酸18.9克，产率：65.1%。

在100毫升三颈瓶中加入上述的噁唑烷酮6.4克（0.022摩尔）和40毫升乙酸丁酯，机械搅拌下，室温滴加3.58克（0.02摩尔）L-苯丙氨酸甲酯，滴加完毕，40℃恒温反应12小时，反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽5.28克，产率：82.0%。

实施例六

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸丁酯、4.31克（0.02摩尔）L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克（0.02摩尔）醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入8.12克（0.028摩尔）按实施例五制备噁唑烷酮化合物，25℃恒温反应24小时，反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽5.51克，产率：85.5%。

实施例七

在500毫升圆底烧瓶中加入13.4克（0.1摩尔）L-天冬氨酸，11毫升（0.255摩尔）88%甲酸和80毫升（0.85摩尔）乙酸酐，室温搅拌

15分钟后，加入24.5毫升(0.25摩尔)三氯乙醛和150毫升乙酸，油浴加热，升温至85℃，反应10小时，反应条件、操作按实施例一得2-三氯甲基-3-N-甲酰基-5-氧-4-噁唑烷乙酸21.8克，产率：75.0%。

在100毫升三颈瓶中加入40毫升乙酸乙酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入6.39克(0.022摩尔)上述的噁唑烷酮化合物，40℃恒温反应12小时，反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽5.06克，产率：78.6%。

实施例八

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸乙酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入6.97克(0.024摩尔)按实施例七制备的噁唑烷酮化合物，60℃恒温反应7小时，反应条件、操作按实施例三得N-甲酰基-天冬甜肽5.32克，产率：82.6%。

实施例九

在250毫升圆底烧瓶中加入13.4克(0.1摩尔)L-天冬氨酸，13.3毫升(0.30摩尔)85%甲酸和50毫升(0.53摩尔)乙酸酐，室温搅拌15分钟后，加入14.7毫升(0.15摩尔)三氯乙醛和100毫升乙酸，油浴加热，升温至80℃，搅拌12小时得一淡黄色澄明液，低于50℃减压除去溶剂，得一棕色油状液，加入30毫升1,2-二氯乙烷溶解，-10℃冷冻，析出晶体，过滤、石油醚洗涤，干燥，得白色的2

-三氯甲基-3-N-甲酰基-5-氧-4_噁唑烷乙酸 14.8克，产率：50.8%。

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸丁酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和2.02克(0.02摩尔)三乙胺，室温机械搅拌15分钟，加入5.82克(0.02摩尔)上述的噁唑烷酮化合物，60℃恒温反应8小时。反应条件、操作按实施例三得N-甲酰基-天冬甜肽4.86克，产率：75.5%；

实施例十

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸乙酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和2.85克(0.02摩尔)醋酸镁，室温机械搅拌15分钟，加入5.82克(0.02摩尔)按实施例九制备的噁唑烷酮化合物，40℃恒温反应10小时，反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽3.56克，产率：55.2%；

实施例十一

在500毫升圆底烧瓶中加入13.4克(0.1摩尔)L-天冬氨酸，50毫升(0.53摩尔)乙酸酐和150毫升乙酸，室温搅拌15分钟后，加入24.5毫升(0.25摩尔)三氯乙醛，油浴加热，60℃反应15小时，反应条件、操作按实施例九得2-三氯甲基-3-N-乙酰基-5-氧-4-噁唑烷乙酸19.6克，MP：130～133℃，产率：64.4%，

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸丁酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.62克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入6.1克(0.02摩尔)上述的噁唑烷酮化合物，40℃

恒温反应12小时，反应条件、操作按实施例三得N-乙酰基-天冬甜肽4.46克，产率：66.4%，MP：140～142℃。

实施例十二

在250毫升圆底烧瓶中加入13.4克(0.1摩尔)L-天冬氨酸，30毫升(0.32摩尔)乙酸酐和50毫升乙酸，室温搅拌15分钟后，加入17.5毫升(0.18摩尔)三氯乙醛，油浴加热，85℃反应10小时，反应条件、操作按实施例一得2-三氯甲基-3-N-乙酰基-5-氧-4-噁唑烷乙酸16.0克，产率：52.4%。

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸乙酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入6.1克(0.02摩尔)上述的噁唑烷酮化合物，60℃恒温反应8小时，反应条件、操作按实施例三得N- 乙酰基- 天冬甜肽4.85克，产率：72.2%，

实施例十三

在250毫升圆底烧瓶中加入13.4克(0.1摩尔)L-天冬氨酸，16毫升(0.37摩尔)88%甲酸和70毫升(0.74摩尔)乙酸酐，室温搅拌15分钟后，加入53克(0.2摩尔)六氯丙酮和100毫升乙酸，油浴加热，升温至50℃，反应15小时，反应条件、操作按实施例一得2,2-二-三氯甲基-3-N-甲酰基-5-氧-4-噁唑烷乙酸14.8克，产率：36.3%。

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸丁酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械

搅拌15分钟，加入8.12克(0.02摩尔)上述的噁唑烷酮化合物，60℃恒温反应8小时，反应条件、操作按实施例三得N-甲酰基-天冬甜肽4.68克，产率：72.7%。

实施例十四

在250毫升圆底烧瓶中加入13.4克(0.1摩尔)L-天冬氨酸，11毫升(0.255摩尔)88%甲酸和50毫升(0.53摩尔)乙酸酐，室温搅拌15分钟后，加入66.3克(0.25摩尔)六氯丙酮和120毫升乙酸，油浴加热，升温至90℃反应8小时．反应条件、操作按实施例九得2,2-二_三氯甲基-3-N-甲酰基-5-氧-4-噁唑烷乙酸21.8克，产率：53.4%。

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸乙酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入8.12克(0.02摩尔)上述的噁唑烷酮化合物，35℃恒温反应12小时，反应条件、操作按实施例三得N-甲酰基-天冬甜肽4.16克，产率：64.6%。

实施例十五

在2000毫升圆底烧瓶中加入134克(1摩尔)L-天冬氨酸，110毫升(2.55摩尔)85%甲酸和700毫升(7.4摩尔)乙酸酐，室温搅拌15分钟后，加入195毫升(2.0摩尔)三氯乙醛和800毫升乙酸，油浴加热，升温至75℃．反应15小时得淡黄色澄明液，50℃以下减压除去溶剂，得一棕色油状液，加入250毫升二氯甲烷溶解，-10℃冷冻析出晶体，过滤，石油醚洗涤，干燥得白色的2-三氯甲基-3-N-甲

酰基-5-氧-4- 噁唑烷乙酸210克，产率：72.3%。

在100毫升三颈瓶中加入上述的噁唑烷酮5.82克(0.02摩尔)和30毫升乙醚，机械搅拌下，室温滴加3.58克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯、滴加完毕，40℃恒温反应12小时，反应条件、操作按实施例一得白色的N-甲酰基-天冬甜肽3.53克，产率：54.8%。

实施例十六

在100毫升三颈瓶中加入按实施例十五制备的 噁唑烷酮5.82克(0.02摩尔)和30毫升二氧六环，机械搅拌下，室温滴加 3.58克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯，滴加完毕．40℃恒温反应10小时，反应条件、操作同实施例一 得N-甲酰基-天冬甜肽4.90克，产率：76.1%．

实施例十七

在100毫升三颈瓶中加入30毫升二氧六环、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入5.82克(0.02摩尔)按实施例十五制备的噁唑烷酮化合物，60℃恒温反应8小时，反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽5.22克，产率：81.1%；

实施例十八

在100毫升三颈瓶中加入按实施例十五制备的 噁唑烷酮 5.82克(0.02摩尔)和30毫升乙酸甲酯，机械搅拌下，室温滴加3.58克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯，滴加完毕、30℃恒温反应15小时，

反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽5.06克，产率：78.6%。

实施例十九

在100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸甲酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入5.82克(0.02摩尔)按实施例十五制备的噁唑烷酮化合物，60℃恒温反应8小时，反应条件、操作按实施例一得N-甲酰基-天冬甜肽5.20克，产率：80.7%。

实施例二十

100毫升三颈瓶中加入40毫升乙酸丙酯、4.32克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.97克(0.024摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入5.82克(0.02摩尔)按实施例十五制备的噁唑烷酮化合物，40℃恒温反应12小时，反应条件、操作按实施例三得N-甲酰基-天冬甜肽5.34克，产率：82.9%。

实施例二十一

在100毫升三颈瓶中加入按实施例十五制备的 噁唑烷酮 8.12克(0.028摩尔)和30毫升乙酸丙酯，机械搅拌下，室温滴加3.58克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯、滴加完毕，40℃恒温反应10小时，反应条件、操作按实施例三得N-甲酰基-天冬甜肽5.46克，产率：84.7%。

实施例二十二

100毫升三颈瓶中加入30毫升乙酸丙酯、4.31克(0.02摩尔)L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐和1.64克(0.02摩尔)醋酸钠，室温机械搅拌15分钟，加入5.82克(0.02摩尔)按实施例十五制备的噁唑烷酮化合物，90℃恒温反应5小时。反应条件、操作按实施例三得N-甲酰基-天冬甜肽4.43克，产率：68.8%。